



# **LECZENIE KRWIĄ I JEJ SKŁADNIKAMI - NIEPOŻĄDANE ZDARZENIA I REAKCJE PO PRZETOCZENIU**

**SZPITAL MIEJSKI IM. FRANCISZKA RASZEI W POZNANIU  
LISTOPAD 2021**



## Zabieg przetaczania krwi lub jej składników - definicja

Przetoczenie właściwej jednostki krwi  
właściwemu biorcy w odpowiednim do  
tego czasie oraz miejscu i zgodnie z  
właściwymi zaleceniami



# Zabieg przetaczania krwi lub jej składników -

## REGULOWANY PRAWNIE

- Przepisami obowiązującymi w Polsce  
oraz
- Przepisami określonymi w aktach  
Wspólnoty Europejskiej



# NIEPOŻĄDANE REAKCJE I ZDARZENIA PO PRZETOCZENIU KRWI I JEJ SKŁADNIKÓW

**DEFINICJE, RYZYKO, PODZIAŁ  
REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH**

**1**



# DEFINICJE

**Niepożądana reakcja przetoczeniowa** – oznacza niezamierzoną reakcję u chorego podczas przetoczenia krwi lub jej składników, prowadzącą do zgonu, zagrożenia życia, utraty sprawności, choroby i hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu.



# DEFINICJE

**Niepożądane zdarzenie poprzetoczeniowe** – oznacza każdy przypadek związany z przetoczeniem krwi i jej składników, który mógłby doprowadzić do śmierci, stanowić zagrożenie dla życia, spowodować uszkodzenie ciała lub rozstrój zdrowia chorego, następstwem czego byłaby hospitalizacja.

# RYZIKO REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH



- Ryzyko leczenia składnikami krwi jest trudne do ustalenia, ponieważ zależy od bardzo wielu czynników, takich jak: rodzaj przetaczanego składnika krwi, objętość i szybkość przetaczania, metoda przetwarzania krwi, stan zdrowia dawcy oraz stan kliniczny biorcy, pora dnia dokonywanego przetoczenia i organizacja pracy.
- Często można je ocenić dopiero po wielu latach.
- Ryzyko to nie jest doceniane przez wielu klinicystów, często nie można go przewidzieć.
- Z tych względów podstawową zasadą leczenia składnikami krwi jest ich stosowanie jedynie w sytuacjach koniecznych i uzasadnionych.



# RYZIKO REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH



Reakcje niepożądane	Ryzyko wystąpienia
<b>Reakcje immunizacyjne</b>	
Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (TA-GvHD)	Nieokreślone
Reakcje alergiczne w postaci pokrzywki	1 : 50-100
Aloimmunizacja	1 : 100
Niehemolityczna reakcja gorączkowa	1 : 300
Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)	1 : 5000
Ostra reakcja hemolityczna	1 : 6000-20 000
Anafilaksja	1 : 20 000-50 000

# RYZIKO REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH



Reakcje niepożądane	Ryzyko wystąpienia
<b>Reakcje nieimmunizacyjne – przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych</b>	
Bakterie	1 : 500 000
HTLV-1 i HTLV-2	1 : 641 000
HBV	1 : 100 000–200 000
HCV	1 : 1 000 000–2 000 000
HIV-1 i HIV-2	1 : 2 000 000–3 000 000



# PODZIAŁ REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH

- Podstawą podziału reakcji niepożądanych po przetoczeniu składników krwi są reakcje o charakterze immunizacyjnym i nieimmunizacyjnym; ryzyko wystąpienia hemolizy, hemolityczne i niehemolityczne, oraz czas, w jakim występują objawy u biorcy, wczesne lub późne.



# PODZIAŁ REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH

Reakcje niepożądane wczesne		Reakcje niepożądane późne	
immunizacyjne	nieimmunizacyjne	immunizacyjne	nieimmunizacyjne
<ul style="list-style-type: none"><li>• ostra reakcja hemolityczna</li><li>• niehemolityczna reakcja gorączkowa</li><li>• ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)</li><li>• reakcja alergiczna</li><li>• anafilaksja</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• posocznica poprzetoczeniowa</li><li>• poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (TACO)</li><li>• poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna</li><li>• ból w czasie przetoczenia</li><li>• zator powietrzny</li><li>• hemoliza nieimmunizacyjna</li><li>• hipotermia</li><li>• hiperkaliemia</li><li>• hipokalcemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• opóźniona reakcja hemolityczna</li><li>• aloimmunizacja</li><li>• poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa</li><li>• poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (TA-GvHD)</li><li>• immunomodulacja (TRIM)</li><li>• chimeryzm poprzetoczeniowy</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• przeciążenie żelazem</li><li>• przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych</li></ul>



# PODZIAŁ REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH

- Dodatkową klasyfikację stanowi podział w zależności od nasilenia reakcji.
- Wyróżniamy ciężkie i lekkie reakcje poprzetoczeniowe.
- Do ciężkich reakcji poprzetoczeniowych zalicza się: ostrą reakcję hemolityczną, posocznicę, TRALI, anafilaksję, TA-GvHD, przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych, przeciążenie krążenia.
- Natomiast lekkimi reakcjami poprzetoczeniowymi są niehemolityczne reakcje gorączkowe i alergiczne, reakcje hipotensyjne i ból w czasie przetoczenia.



# PODZIAŁ REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH

- Wczesne reakcje niepożądane po przetoczeniu składników krwi występują w czasie, tuż po lub do 24 godzin po przetoczeniu.
- Późne reakcje niepożądane mają miejsce zwykle po 24 godzinach od zakończenia przetoczenia.
- Uważa się, że wszystkie objawy pojawiające się w czasie lub po przetoczeniu składników krwi powinny zostać przeanalizowane pod kątem poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych, jeżeli nie ma dowodów na inne ich pochodzenie.

**POSTĘPOWANIE W  
PRZYPADKU WYSTĄPIENIA  
REAKCJI NIEPOŻĄDANEJ**

**2**

# POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA REAKCJI NIEPOŻĄDANEJ



W przypadku podejrzenia wystąpienia wczesnej reakcji niepożądaney należy:

- a. niezwłocznie przerwać przetaczanie;
- b. zmierzyć choremu ciepłotę ciała, tętno i ciśnienie tętnicze krwi;
- c. powiadomić lekarza odpowiedzialnego za przetoczenie.



# POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA REAKCJI NIEPOŻĄDANEJ



Gdy potwierdzi się podejrzenie, że objawy wskazują na poważną reakcję niepożądaną, należy:

- a. odłączyć pojemnik ze składnikiem krwi wraz z zestawem do przetaczania i odpowiednio zabezpieczyć do wykonania badań bakteriologicznych;
- b. utrzymać wkłucie do żyły;
- c. wolno przetaczać przez nowy, sterylny zestaw 0,9% roztwór NaCl do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia;
- d. zabezpieczyć odłączony składnik krwi do ewentualnych dalszych badań;

# POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA REAKCJI NIEPOŻĄDANEJ



e. w przypadku duszności lub podejrzenia TRALI należy zlecić badanie gazometrii krwi tętniczej i badanie radiologiczne płuc;

f. sprawdzić dane na wszystkich pojemnikach przetaczanych składników, wyniki próby zgodności serologicznej lub dane na druku wydania KKP, osocza lub krioprecypitatu i grupy krwi chorego oraz dane identyfikujące biorcę;

g. pobrać następujące próbki krwi od chorego z miejsca wkłucia innego niż miejsce, w którym dokonywano przetoczenia:

- 5 ml krwi do probówek z EDTA,
- ok. 10 ml na skrzep do suchej probówki w celu ponownego wykonania badań immunohematologicznych;

# POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA REAKCJI NIEPOŻĄDANEJ



- h. pobrać próbki krwi do badań bakteriologicznych – rodzaj podłoża i objętość próbki stosownie do wymagań miejscowej placówki bakteriologicznej;
- i. powiadomić pracownię immunologii transfuzjologicznej, która wykonywała badania przed przetoczeniem, oraz właściwe centrum, pod którego nadzór specjalistyczny podlega terytorialnie dany podmiot leczniczy;
- j. przesłać do pracowni serologii transfuzjologicznej próbki krwi chorego, pobrane do badań immunoematologicznych po wystąpieniu niepożądanych reakcji – razem z formularzem zgłoszenia reakcji poprzetoczeniowej;

# POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA REAKCJI NIEPOŻĄDANEJ



k. przesłać do pracowni bakteriologicznej odpowiednio pobrane próbki krwi chorego i pojemnik z pozostałą objętością składnika krwi, po którym wystąpiła reakcja;

l. w książce transfuzyjnej i historii choroby chorego wpisać wystąpienie niepożądanego reakcji; ponadto historia choroby powinna zawierać dokumentację dotyczącą analizy reakcji poprzetoczeniowej przekazaną przez pracownię serologii transfuzjologicznej.

**REAKCJE IMMUNIZACYJNE  
WCZESNE**

**3**

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE



- Każde przetoczenie składników krwi zawierających co najmniej jeden antygen, który nie występuje u biorcy, jest teoretycznie przetoczeniem niezgodnym.
- Niezgodność ta może dotyczyć zarówno antygenów składników komórkowych krwi, jak i antygenów białek osocza.
- Proces uodpornienia biorcy przy wprowadzeniu obcego dla niego antygeny można określić jako wstęp, gotowość do wystąpienia powikłań podczas kolejnych przetoczeń.
- Uodpornienie może również wystąpić u kobiet, szczególnie wieloródek, w wyniku ciąż niezgodnych serologicznie.
- Przetaczanie składników krwi chorym uodpornionym stwarza niebezpieczeństwo reakcji immunizacyjnych, utrudnia, a czasami uniemożliwia dalsze leczenie.

# CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA

## REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



- Hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa (Hemolytic Transfusion Reaction, HTR) jest skutkiem przyspieszonego niszczenia krwinek czerwonych, wywołanego najczęściej immunologiczną niezgodnością między dawcą i biorcą składników krwi
- Większość wczesnych, ciężkich reakcji poprzetoczeniowych jest związana z przetoczeniem krwinek niezgodnych w układzie ABO, które niszczone są wewnątrznaczyniowo.
- Niszczenie to przebiega z udziałem dopełniacza, jest reakcją szybką, zwykle w ciągu minut lub godzin.
- Rozpadłe śródnaczyniowo krwinki uwalniają znaczne ilości wolnej hemoglobiny



## REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



- Objawami towarzyszącymi ostrym reakcjom hemolitycznym są: gorączka z dreszczami, ból w miejscu wkłucia, w klatce piersiowej, ból brzucha lub w okolicy lędźwiowej
- Przyczyna bólu w przypadku reakcji hemolitycznej poprzetoczeniowej nie jest jasna, ale najprawdopodobniej jest wynikiem bezpośredniej stymulacji neuronów odbierających bodźce bólowe w tkankach przez bradykininę syntetyzowaną w wyniku aktywacji układu dopełniacza

## REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



- Innymi obserwowanymi objawami są zmiany ciśnienia tętniczego, na ogół nagły spadek lub wzrost, zaburzenia oddychania, z dusznością, przyspieszeniem oddechu, objawami obkurczenia drzewa oskrzelowego i hipoksemią, nudności i wymioty,
- ciemny kolor moczu, który może być pierwszym widocznym objawem ostrej reakcji hemolitycznej u chorych w znieczuleniu ogólnym, oraz krwawienia lub objawy skazy krwotocznej.
- Wczesnym objawem hemolizy jest wzrost stężenia wolnej hemoglobiny i obniżenie stężenia haptoglobin w surowicy chorego, ale zależą one od stopnia hemolizy oraz czynności wątroby

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## PRZYCZYNY

- Wczesne hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe są zwykle spowodowane błędem administracyjnym w podaniu niezgodnego składnika krwi lub niewykryciem niezgodności serologicznej między dawcą i biorcą.
- Najsilniejszymi przeciwciałami wywołującymi hemolizę krwinek czerwonych są przeciwciała anty-A i anty-B, a więc w przypadku niezgodności w układzie ABO, szczególnie wtedy, gdy krwinki czerwone grupy A zostaną przetoczone choremu z grupą O.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## PRZYCZYNY

- Około 61% wszystkich śmiertelnych reakcji hemolitycznych poprzetoczeniowych jest związanych z niezgodnością w układzie ABO
- Podobne reakcje mogą mieć również miejsce wówczas, kiedy u chorego występują aloprzeciwciała odpornościowe z innych układów grupowych, których nie wykryto w rutynowych testach przed przetoczeniem

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## PRZYCZYNY

- Ciężkie reakcje hemolityczne mogą być spowodowane przez przetoczenie osocza, koncentratu krwinek płytkowych lub granulocytów, pochodzących od dawców niezgodnych w układzie ABO
- Ciężkość powikłania zależy od miana przeciwciał anty-A i/lub anty-B w przetoczonym osoczu lub w składniku krwi zawierającym osocze, od ilości przetoczonych przeciwciał korespondujących z antygenami na krwinkach biorcy oraz od zdolności hemolitycznej przeciwciał
- Przetoczenie niezgodnego osocza jest szczególnie niebezpieczne w przypadku noworodków i niemowląt.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## RÓŻNICOWANIE

- Reakcje hemolityczne ciężkie należy różnicować ze wstrząsem septycznym na skutek kontaminacji bakteryjnej składnika krwi, anafilaksją oraz krwawieniem.
- Ponadto należy rozważyć wystąpienie hemolizy immunologicznej na skutek nocnej napadowej hemoglobinurii lub niedokrwistości autoimmunizacyjnej.
- Przyczyną ostrej reakcji hemolitycznej mogą być także wrodzone niedokrwistości hemolityczne, np. niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu lub niedokrwistości hemolityczne mikroangiopatyczne (TTP, HUS, HELLP).
- W diagnostyce różnicowej należy zwrócić uwagę także na przyczyny nieimmunizacyjne hemolizy związane z niewłaściwym przechowywaniem krwi, małą średnicą igły itp.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## BADANIA LABORATORYJNE

- Badania laboratoryjne – głównie serologiczne – są kluczowe dla rozpoznania ciężkiej reakcji hemolitycznej.
- Podstawowym badaniem serologicznym jest wykonanie bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA, Coombs); oznaczenie ponowne grupy krwi i RhD u dawcy i biorcy, powtórzenie próby zgodności serologicznej.
- Należy wykonać badanie w kierunku obecności przeciwciał u biorcy przed przetoczeniem i po nim.
- BTA dodatni świadczy o hemolizie krwinek czerwonych pochodzenia immunizacyjnego.
- Ujemny wynik BTA nie wyklucza hemolizy, może on oznaczać, że przetoczone krwinki zostały zniszczone przez aloprzeciwciała.
- Z badań laboratoryjnych, które pomagają w różnicowaniu rodzaju hemolizy, wskazane są: oznaczenie wolnej hemoglobiny w krwi i moczu, stężenie haptoglobiny

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – CIĘŻKA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## LECZENIE

- Należy natychmiast przerwać przetaczanie składnika krwi i wdrożyć postępowanie przeciwwstrząsowe ze szczególnym uwzględnieniem hemodynamiki krążenia, wydolności oddechowej i funkcji nerek.
- W niektórych przypadkach należy rozpatrzyć przeprowadzenie transfuzji wymiennej.
- Inną metodą leczenia ostrej reakcji hemolitycznej poprzetoczeniowej jest podanie dużych dawek dożylnych immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg mc. w ciągu 24 godzin po przetoczeniu składnika krwi.



# NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA



- Niehemolityczna poprzetoczeniowa reakcja gorączkowa (Febrile Nonhaemolytic Transfusion Reaction, FNHTR) jest zdefiniowana jako wzrost temperatury o 1°C lub więcej w czasie przetoczenia lub w ciągu dwóch godzin od jego zakończenia.
- Gorączce mogą towarzyszyć dreszcze, uczucie zimna i sztywnienie mięśni.
- Dreszcze bez wzrostu temperatury ciała mogą być również zakwalifikowane jako reakcja gorączkowa, jeżeli wykluczone zostaną inne przyczyny, a ich wystąpienie koreluje z czasem przetoczenia.
- Niektóre reakcje mogą rozpoczynać się dreszczami, a wzrost temperatury obserwowany jest po upływie 30 minut.

## REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA



- Do wtórnych objawów reakcji gorączkowej zalicza się bóle głowy, nudności i wymioty, ale pojawienie się tych objawów bez wzrostu temperatury ciała nie stanowi poprzetoczeniowej reakcji gorączkowej.
- Szczególnym rodzajem chorych, u których mogą występować objawy nietypowe, są noworodki i osoby z uszkodzeniem podwzgórza
- Generalnie niehemolityczne poprzetoczeniowe reakcje gorączkowe nie stanowią zagrożenia życia, jednak u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, płuc lub u krytycznie chorych wymagających mechanicznej wentylacji mogą wystąpić dodatkowe powikłania, związane ze zwiększonym metabolizmem i dodatkowym zużyciem tlenu.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA



- W przypadku reakcji gorączkowej temperatura powraca do normy w ciągu 8 do 12 godzin po rozpoczęciu przetoczenia.
- Jeżeli czas trwania gorączki wynosi 8–24 godziny lub więcej, należy przypuszczać, że nie ma ona związku z przetoczeniem
- FNHTR najczęściej występuje po przetoczeniu komórkowych składników krwi, takich jak krwinki czerwone, krwinki płytkowe i granulocyty.
- Dużo rzadziej reakcja jest obserwowana po przetoczeniu osocza lub krioprecypitatu, a częściej pojawia się po przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych.
- Ponadto ryzyko reakcji gorączkowych zależy od metody preparatyki składników krwi (redukcja leukocytów, czas przechowywania) oraz od charakterystyki dawców i biorców

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA



## PRZYCZYNY:

- Wśród przyczyn niehemolitycznych poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych jest obecność leukocytów w składnikach krwi i przeciwciał antyleukocytarnych wykrywanych u chorych
- Na skutek reakcji antygen–przeciwciało dochodzi do aktywacji układu dopełniacza. Składnik C5a stymuluje uwalnianie cytokin stanu zapalnego z monocytów biorcy. Stymulują one syntezę prostaglandyn w podwzgórzu, co z kolei powoduje wzrost temperatury ciała.
- Maksymalna liczba pozostałych leukocytów w składniku krwi, która pozwala
- zapobiec reakcjom gorączkowym, wynosi  $5 \times 10^6$  leukocytów w jednostce
- Kolejną przyczyną występowania reakcji gorączkowych są pirogenne cytokiny, takie jak IL-1, IL-6 i TNF, nagromadzone w składnikach krwi w czasie przechowywania, a produkowane przede wszystkim przez leukocyty

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA



## RÓŻNICOWANIE

- W diagnostyce różnicowej niehemolitycznych poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych należy uwzględnić: ostre reakcje hemolityczne, zanieczyszczenie bakteryjne, ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc oraz gorączkę związaną z chorobą lub stosowanym leczeniem.
- U niektórych chorych, np. po zabiegach chirurgicznych, u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, trudno jest zróżnicować poprzetoczeniową reakcję gorączkową od gorączki wynikającej z choroby.
- W każdym przypadku wystąpienia gorączki w czasie przetoczenia lub bezpośrednio po jego zakończeniu należy wykluczyć reakcję poprzetoczeniową.
- W sytuacji bardzo wysokiego wzrostu gorączki lub zmiany parametrów życiowych (np. obserwowany spadek ciśnienia tętniczego) należy myśleć o możliwości wystąpienia ostrej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA



## LECZENIE

- W przypadku pojawienia się objawów niehemolitycznej reakcji gorączkowej należy natychmiast przerwać przetaczanie.
- Można podać leki przeciwgorączkowe.
- Leczenie farmakologiczne nie jest konieczne – dlatego, że podwyższenie temperatury ciała w niehemolitycznej poprzetoczeniowej reakcji gorączkowej jest procesem samoograniczającym się i zwykle ustępuje po 2–3 godzinach.
- Szczególne uzasadnienie leczenia stanowią dreszcze, nie tylko z powodu dyskomfortu, ale też dlatego, że są wynikiem zwiększonego metabolizmu, niezbyt dobrze tolerowanego przez chorych z chorobami serca i układu oddechowego. Podaje się leki przeciwgorączkowe.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA



## PROFILAKTYKA

- Profilaktyka niehemolitycznej poprzetoczeniowej reakcji gorączkowej polega na stosowaniu dwóch postępowań:
  - a. premedykacji – w celu hamowania objawów reakcji;
  - b. przetoczenia odpowiednio przygotowanych składników krwi.
- Premedykacja polegająca na podaniu leków przeciwgorączkowych jest często stosowana. Jest ona wskazana u chorych, u których wystąpiły tego rodzaju reakcje podczas wcześniejszych przetoczeń.



# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – NIEHEMOLITYCZNA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA GORĄCZKOWA



## PROFILAKTYKA

- Odpowiednio przygotowanymi składnikami krwi są składniki ubogoleukocytarne, w których liczbę leukocytów zmniejsza się, stosując filtry.
- Często praktykowane jest zmniejszenie liczby leukocytów po przechowywaniu składników. Rozważając jednak przyczyny powstawania reakcji gorączkowej, wydaje się logiczniejsze usuwanie leukocytów przed przechowywaniem.
- Usunięcie kożuszka leukocytarno-płytkowego w czasie wytwarzania koncentratu krwinek czerwonych obniża stężenie cytokin zapalnych i częstość niepożądanych reakcji.
- Stężenie cytokin może także zostać obniżone przez zmniejszenie objętości osocza lub przemywanie komórkowych składników krwi.

# **OSTRE POPRZETOCZENIOWE USZKODZENIE PŁUC (TRALI)**

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – OSTRE POPRZETOCZENIOWE USZKODZENIE PŁUC (TRALI)



- Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI) jest formą ostrego uszkodzenia płuc (Acute Lung Injury, ALI), często zagrażającą życiu, związaną z przetoczeniem składników krwi.
- Charakteryzuje się niekardiogenym obrzękiem płuc, niedotlenieniem, dusznością oraz niewydolnością oddechową, często wymagającą mechanicznej wentylacji.
- Można wyróżnić postać wczesną, w której objawy występują po 2–6 godzinach, w większości przypadków po przetoczeniu jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych.
- Występuje z częstością 1 na 5000 przetoczeń.
- Objawy zazwyczaj ustępują po 48–96 godzinach.
- Śmiertelność wynosi 5–10%.
- Za przyczynę tej postaci zespołu uważa się występowanie przeciwciał antyleukocytarnych

## REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – OSTRE POPRZETOCZENIOWE USZKODZENIE PŁUC (TRALI)



- Późny zespół TRALI pojawia się po 6-72 godzinach, przeważnie u chorych z posocznicą, po urazach i oparzonych, po przetoczeniu kilku jednostek koncentratu krwinek czerwonych
- Zależy od aktywacji prozapalnych cytokin

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – OSTRE POPRZETOCZENIOWE USZKODZENIE PŁUC (TRALI)



- Objawy wskazujące na poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc to: duszność pojawiająca się nagle, objawy niedotlenienia ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  mm Hg i saturacja  $O_2 \leq p90\%$ ), przyspieszenie czynności serca, gorączka i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.
- Gorączka i hipotensja mają zwykle umiarkowane nasilenie i szybko reagują na przetoczenie płynów i podanie leków przeciwgorączkowych.
- Cechą charakterystyczną jest brak patologicznych szmerów oddechowych.
- Badanie radiologiczne klatki piersiowej wskazuje na obrzęk płuc przy braku objawów przeciążenia lewej komory.
- Stopień nasilenia ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc bywa różny, a łagodnie przebiegające TRALI może nie zostać prawidłowo rozpoznane

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – OSTRE POPRZETOCZENIOWE USZKODZENIE PŁUC (TRALI)



## PRZYCZYNY

- TRALI może wystąpić po przetoczeniu właściwie każdego składnika krwi, szczególnie tego zawierającego osocze.
- Ważną rolę wśród przyczyn uszkodzenia płuc odgrywają przeciwciała anty-HLA klasy I i II oraz przeciwciała przeciwko granulocytom obojętnochłonnym, głównie anty-HNA-3a występujące u dawcy i biernie przetoczone choremu
- Przeciwciała reagują z granulocytami biorcy, powodując ich aglutynację oraz aktywację komplementu.
- Proces ten prowadzi do gromadzenia się leukocytów w naczyniach płuc i uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – OSTRE POPRZETOCZENIOWE USZKODZENIE PŁUC (TRALI)



## LECZENIE

- Leczenie TRALI jest leczeniem objawowym.
- W lekko przebiegającym zespole wystarcza zwykle tlenoterapia według schematów opracowanych dla leczenia ALI.
- W ciężkich przypadkach stosowana jest wentylacja mechaniczna.
- W przypadkach przebiegających ze znacznym obniżeniem ciśnienia może być konieczne podawanie amin presyjnych.
- Badania kliniczne wskazują, że w leczeniu nieskuteczne są glikokortykosteroidy.
- Nie jest również wskazane wymuszanie diurezy, ponieważ objawy obrzęku płuc nie są wynikiem przeciążenia krążenia

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – OSTRE POPRZETOCZENIOWE USZKODZENIE PŁUC (TRALI)



## PROFILAKTYKA

- Chorym z TRALI w wywiadzie należy przetaczać składniki krwi zubożone w leukocyty



# POPZRZETOCZENIOWE REAKCJE ALERGICZNE I ANAFILAKSJA

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE REAKCJE ALERGICZNE I ANAFILAKSJA



- Poprzetoczeniowe reakcje alergiczne są najczęściej występującymi reakcjami związanymi z przetoczeniem składników krwi.
- Reakcje alergiczne mogą wystąpić po przetoczeniu każdego składnika krwi, a ich nasilenie zależy od objętości osocza znajdującego się w składniku
- Podstawowymi objawami reakcji alergicznych są: świąd, pokrzywka, rumień i zaczerwienienie skóry.
- W przypadku ciężkiego przebiegu reakcji może wystąpić hipotensja oraz obrzęk naczyniowy twarzy i krtani.
- Natomiast anafilaksja, oprócz objawów typowych dla reakcji alergicznych o łagodniejszym przebiegu, manifestuje się niestabilnością sercowo-naczyniową, hipotensją, tachykardią, utratą przytomności, zaburzeniami rytmu serca i zaburzeniem krążenia.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE REAKCJE ALERGICZNE I ANAFILAKSJA



## PRZYCZYNY

- Przyczyną reakcji alergicznych i anafilaksji jest reakcja z zewnętrznym alergenem, białkiem w składniku krwi i przeciwciałami anty-IgE biorcy.
- Anafilaksję najczęściej obserwuje się u chorych z przeciwciałami anty-IgA związanymi z dopełniaczem

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE REAKCJE ALERGICZNE I ANAFILAKSJA



## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

- Diagnostyka różnicowa alergicznej reakcji poprzetoczeniowej i anafilaksji obejmuje: nadwrażliwość na leki, uczulenie na plastyfikatory, podstawowe choroby alergiczne oraz zatorowość płucną.
- W przypadku pojawienia się duszności należy rozważyć wystąpienie TRALI, przeciążenia krążenia lub posocznicy.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE REAKCJE ALERGICZNE I ANAFILAKSJA



## LECZENIE

- Pojawienie się objawów poprzetoczeniowej reakcji alergicznej wymaga przerwania przetaczania i zachowania dostępu do żyły.
- W przypadku obrzęku krtani może być konieczna intubacja, jeżeli pojawi się duszność, należy zastosować tlenoterapię.
- Łagodne reakcje alergiczne zwykle ustępują po podaniu leków antyhistaminowych.
- U chorych, u których wystąpiły reakcje alergiczne łagodne, ograniczone do skóry, po zastosowaniu farmakoterapii można kontynuować przerwane przetoczenie, bez ryzyka nawrotu lub pogorszenia objawów, pod warunkiem, że składnik nie został odłączony od pacjenta.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE REAKCJE ALERGICZNE I ANAFILAKSJA



## LECZENIE

- W reakcjach przebiegających z dusznością, objawami zajęcia dolnych dróg oddechowych nie zaleca się kontynuowania przetaczania.
- Reakcje anafilaktyczne o ciężkim przebiegu wymagają postępowania jak we wstrząsie (adrenalina, płyny).
- Glikokortykosteroidy w ostrym okresie reakcji najprawdopodobniej nie są skuteczne, jednak w przypadku utrzymywania się objawów można podjąć decyzję o ich podaniu, ponieważ zmniejszają późną odpowiedź zapalną

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE REAKCJE ALERGICZNE I ANAFILAKSJA



## PROFILAKTYKA

- Poprzetoczeniowej reakcji alergicznej może zapobiec premedykacja, polegająca na podaniu leków antyhistaminowych
- Czasem, szczególnie u chorych z reakcjami alergicznymi w wywiadzie, można stosować glikokortykosteroidy. Należy je jednak podawać ostrożnie, aby nie doprowadzić do zablokowania nadnerczy u chorych wymagających licznych przetoczeń
- Reakcjom alergicznym można zapobiegać, przetaczając chorym składniki krwi pozbawione osocza
- Skuteczność premedykacji lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami w anafilaksji jest podobna jak w reakcjach alergicznych. Jednak u chorych z wywiadem poprzetoczeniowej anafilaksji przetoczeń składników krwi powinno dokonywać się w warunkach pełnego zabezpieczenia reanimacyjnego.

**REAKCJE IMMUNIZACYJNE  
OPÓŹNIONE**

**4**



# OPÓŹNIONA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – OPÓŹNIONA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



- Opóźniona poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna (Delayed Hemolytic Transfusion Reaction, DHTR) pojawia się zwykle między 5. a 14. dniem po przetoczeniu składnika
- Klinicznie opóźnioną reakcję hemolityczną można rozpoznać nawet po 6 tygodniach od przetoczenia
- Typowo DHTR przebiega z hemolizą pozanaczyniową, niszczenie krwinek czerwonych przebiega najczęściej w układzie siateczkowo-śródbłonkowym śledziona lub wątroby.
- Hemoliza jest na ogół łagodna, zatem można jej nie zauważyć.
- U niektórych chorych obserwuje się tylko niespodziewane pojawienie się niedokrwistości.
- Klinikznymi objawami opóźnionej reakcji hemolitycznej są gorączka lub dreszcze, żółtaczka, ból i duszność

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – OPÓŹNIONA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## PRZYCZYNY

- Przyczyną opóźnionej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej jest wtórna odpowiedź immunologiczna, w której przetoczenie stymuluje wytwarzanie aloprzeciwciał do przetaczanego antygeny.
- Przeciwciała są najczęściej skierowane do antygenów układu Rh i Kidd, rzadziej Kell, Duffy oraz MNS.
- Czasem hemoliza w DHTR spowodowana jest wytwarzaniem przez chorego autoprzeciwciał

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – OPÓŹNIONA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## RÓŻNICOWANIE

- Diagnostyka różnicowa opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych obejmuje utajone źródła zakażenia, niedokrwistość autoimmunohemolityczną, chorobę zimnych aglutynin, nocną napadową hemoglobinurię, krwawienie, mechaniczne niszczenie krwinek czerwonych, spowodowane np. sztucznymi zastawkami serca, oraz TTP.
- Należy zauważyć, że podwyższenie temperatury ciała i liczby krwinek białych, typowych objawów DHTR, może być interpretowane jako objaw zakażenia.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – OPÓŹNIONA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## RÓŻNICOWANIE

- W niektórych grupach chorych rozpoznanie opóźnionej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej może być trudne.
- Szczególny problem stanowią chorzy z niewydolnością wątroby. W surowicy tych chorych z powodu żółtaczk nie rozpoznaje się hemoglobinemii, często bezpośredni odczyn antyglobulinowy (BTA) jest dodatni oraz stwierdza się podwyższone stężenie bilirubiny i LDH
- Inną grupą są chorzy z wchłaniającymi się krwiakami. Mogą one przebiegać podobnie do opóźnionej reakcji hemolitycznej. Obserwuje się podwyższone stężenie bilirubiny niezwiązanej, LDH oraz obniżone stężenie haptoglobiny.
- Jako objaw DIC może być interpretowana obecność produktów degradacji fibrynogenu

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – OPÓŹNIONA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## RÓŻNICOWANIE

- W niektórych grupach chorych rozpoznanie opóźnionej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej może być trudne.
- Szczególny problem stanowią chorzy z niewydolnością wątroby. W surowicy tych chorych z powodu żółtaczk nie rozpoznaje się hemoglobinemii, często bezpośredni odczyn antyglobulinowy (BTA) jest dodatni oraz stwierdza się podwyższone stężenie bilirubiny i LDH
- Inną grupą są chorzy z wchłaniającymi się krwiakami. Mogą one przebiegać podobnie do opóźnionej reakcji hemolitycznej. Obserwuje się podwyższone stężenie bilirubiny niezwiązanej, LDH oraz obniżone stężenie haptoglobiny.
- Jako objaw DIC może być interpretowana obecność produktów degradacji fibrynogenu z wchłaniającego się krwaka. U tych chorych DHTR można rozpoznać, wykazując obecność antygeny na przetoczonych krwinkach czerwonych, do którego mogą być skierowane przeciwciała

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – OPÓŹNIONA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## BADANIA LABORATORYJNE

- W przypadku DHTR w badaniach laboratoryjnych stwierdza się niedokrwistość, podwyższone stężenie LDH i bilirubiny, obniżone stężenie haptoglobiny oraz wyższą liczbę krwinek białych.
- Stężenie bilirubiny jest uzależnione od stopnia nasilenia hemolizy i czynności wątroby.
- W badaniach serologicznych stwierdza się dodatni BTA oraz obecność w osoczu aloprzeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, niewykrytych przed przetoczeniem. Oznacza to, że po przetoczeniu krwinek czerwonych dochodzi do produkcji aloprzeciwciał skierowanych do antygenu występującego na przetoczonych krwinkach.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – OPÓŹNIONA POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HEMOLITYCZNA



## LECZENIE

- Większość chorych dość dobrze toleruje opóźnioną reakcję hemolityczną.
- Zazwyczaj nie jest konieczne dodatkowe podawanie płynów i leków moczopędnych
- Stosownie do nasilenia niedokrwistości należy unikać przetaczania składnika krwi do czasu zidentyfikowania przeciwciał odpowiedzialnych za reakcję i odpowiedniego dobrania krwinek.
- Zasadniczym postępowaniem przy kolejnych przetoczeniach jest dobór krwinek czerwonych niezawierających antygeny, do którego wykryto obecność aloprzeciwciał.



# ALOIMMUNIZACJA POPRZETOCZENIOWA

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – ALOIMMUNIZACJA POPRZETOCZENIOWA



- Leczenie składnikami krwi prowadzi u wielu chorych do wytworzenia przeciwciał przeciwko obcym antygenom zawartym w przetoczonych składnikach.
- Częstość tej immunizacji wzrasta wraz z liczbą przetoczeń, a u kobiet również z liczbą ciąż.
- Większość antygenów, do których wytwarzane są przeciwciała, ze względu na słabe właściwości immunogenne nie ma znaczenia klinicznego.
- Jednak niektóre z nich mogą być przyczyną groźnych reakcji hemolitycznych
- Występowania aloimmunizacji do antygenów leukocytarnych można uniknąć przez stosowanie składników krwi pozbawionych leukocytów i odpowiedni ich dobór do przetoczenia

# POPZRZETOCZENIOWA SKAZA MAŁOPŁYTKOWA

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA SKAZA MAŁOPŁYTKOWA



- Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (Post-Transfusion Purpura, PTP) jest reakcją poprzetoczeniową podobną do opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych.
- Jest to nagle pojawiająca się małopłytkowość z objawami skazy krwotocznej, związana z przetoczeniem składników krwi u osoby z prawidłową liczbą płytek krwi
- Reakcja ta pojawia się zwykle między 5. a 10. dniem po przetoczeniu składnika krwi.
- Występuje z reguły u kobiet z ciążą w wywiadzie, które wytworzyły przeciwciała, rzadko u mężczyzn immunizowanych przez liczne przetoczenia.
- Nagłe wystąpienie poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej przebiega klinicznie pod postacią skazy, krwawień z błon śluzowych, przewodu pokarmowego, dróg moczowych oraz miejsc wkłuć. U chorych leczonych chirurgicznie może dochodzić do masywnego krwawienia z rany pooperacyjnej.
- We krwi obwodowej stwierdza się małopłytkowość z liczbą krwinek płytkowych poniżej  $10 \times 10^9/l$

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA SKAZA MAŁOPŁYTKOWA



## PRZYCZYNY

- Przyczyną tej reakcji poprzetoczeniowej jest aloimmunizacja chorego pod wpływem swoistego dla płytek krwi antygenu HPA-1a
- Rzadziej jako przyczynę poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej wskazuje się przeciwciała anti-HLA lub przeciwciała reagujące z krwinkami czerwonymi.
- Przeciwciała te z reguły nie są wykrywane przed przetoczeniem
- Wytworzone przez biorcę przeciwciała anti-HPA-1a prowadzą do gwałtownego zniszczenia przetoczonych krwinek płytkowych zawierających obcy antygen.
- Pomimo że przeciwciała anti-HPA-1a nie wykazują aktywności w stosunku do autologicznych płytek krwi, również i te są niszczone. Zachodzi to prawdopodobnie wskutek udziału kompleksów immunologicznych, które wiążą autologiczne płytki krwi, przejściowej produkcji autoprzeciwciał oraz adsorpcji rozpuszczalnych antygenów płytkowych z osocza dawcy

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA SKAZA MAŁOPŁYTKOWA



## RÓŻNICOWANIE

- Poprzetoczeniową skazę małopłytkową należy różnicować z małopłytkowością o podłożu immunizacyjnym, małopłytkowością w przebiegu posocznicy, DIC oraz małopłytkowością wywołaną przez heparynę (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT)
- Identyfikacja aloprzeciwciał przeciwko krwinkom płytkowym i brak antygeny, przeciwko któremu przeciwciała zostały wytworzone, pozwalają na postawienie rozpoznania.
- Rozpoznanie PTP może być trudne u chorych, którzy są leczeni z powodu małopłytkowości. Pomocne mogą okazać się badania wykrywające przeciwciała anti-HPA-1a.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA SKAZA MAŁOPŁYTKOWA



## LECZENIE

- PTP jest reakcją samoograniczającą się, objawy ustępują w ciągu 7 do 48 dni.
- Ze względu na ciężki przebieg skazy leczeniem z wyboru są wysokie dawki immunoglobulin dożylnych. Zalecana dawka: 2 g/kg mc. podana w ciągu 2 dni
- Skuteczne mogą być również glikokortykosteroidy w dużych dawkach.
- Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych jest nieskuteczne.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA SKAZA MAŁOPŁYTKOWA



## PROFILAKTYKA

- Nie istnieją metody, które skutecznie zapobiegałyby wystąpieniu poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej po raz pierwszy.
- Wydaje się, że w rzadkich przypadkach skazy wywołanej przeciwciałami anti-HLA efektywne może być zubożenie składników krwi w leukocyty.
- U chorych z PTP w wywiadzie należy przetaczać składniki krwi zgodne w antygenie HPA.



# **POPRZETOCZENIOWA CHOROBA PRZESZCZEP P/KO GOSPODARZOWI**

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA CHOROBA PRZESZCZEP P/KO GOSPODARZOWI



- Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (TA-GvHD) może wystąpić po przetoczeniu komórkowych składników krwi zawierających limfocyty dawcy.
- Występuje u biorców o upośledzonej odporności, pacjentów po przeszczepieniu szpiku, z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, z nowotworami, z niedoborami odporności, a także u płodów, u których wykonywano przetoczenia wewnątrzmaciczne
- Stłumienie odpowiedzi immunologicznej biorcy prowadzi do proliferacji przetoczonych limfocytów i niszczenia komórek własnych chorego, mających odmienne antygeny HLA.
- TA-GvHD może wystąpić także u osób bez zaburzeń odporności, jeżeli otrzymają składnik od dawcy będącego homozygotą pod względem jednego z haplotypów układu HLA klasy I biorcy (przeszczp rodzinny)
- Zatem rozwój TA-GvHD zależy od rozpoznania niezgodności immunologicznej przez komórki T dawcy, a nasilenie choroby jest wynikiem zaburzeń syntezy cytokin.

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA CHOROBA PRZESZCZEP P/KO GOSPODARZOWI



- Objawy poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi występują około 10 dni po przetoczeniu i dotyczą głównie narządów bogatych w antygeny HLA.
- Klinicznie występuje rumień skóry, osutka plamisto-grudkowa, nudności, wymioty, biegunka oraz objawy niewydolności wątroby.
- Obrazowi towarzyszy gorączka i pancytopenia.
- Choroba postępuje szybko, prowadząc do zgonu chorego w ciągu 3 do 4 tygodni
- Rozpoznanie potwierdza badanie histopatologiczne bioptatu skóry, które wykazuje agresywny naciek limfocytów

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA CHOROBA PRZESZCZEP P/KO GOSPODARZOWI



## LECZENIE

- Leczenie poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko biorcy jest mało skuteczne i niespecyficzne.
- Podaje się leki immunosupresyjne oraz duże dawki glikokortykosteroidów.
- Podejmowane są próby leczenia dożylnymi immunoglobulinami i przeciwciałami monoklonalnymi
- Śmiertelność w przebiegu TA-GvHD wynosi powyżej 90%.
- Chorzy zwykle umierają z powodu ciężkich zakażeń będących skutkiem uszkodzenia hemopoezy

# REAKCJE IMMUNIZACYJNE OPÓŹNIONE – POPZRZETOCZENIOWA CHOROBA PRZESZCZEP P/KO GOSPODARZOWI



## PROFILAKTYKA

- W profilaktyce TA-GvHD zaleca się identyfikację chorych z ryzykiem wystąpienia choroby.
- **Powinni oni otrzymywać napromieniowane komórkowe składniki krwi.**
- Nie zaleca się napromieniowania osocza
- Ubogoleukocytarne składniki krwi nie zapobiegają wystąpieniu poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

**REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE  
WCZESNE**

**5**

# POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA

## REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA



- Posocznicę poprzetoczeniową (Transfusion Associated Sepsis, TAS) powoduje obecność bakterii w składniku krwi.
- Zakażenie bakteryjne składników następuje najczęściej w czasie pobierania krwi od dawcy, rzadziej w przypadku bezobjawowej bakteriemii lub błędów w procedurach preparatyki
- Objawy kliniczne posocznicy poprzetoczeniowej pojawiają się bardzo szybko, w większości przypadków w czasie przetaczania lub krótko po jego zakończeniu.



## REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA



- Typowymi objawami są gorączka, dreszcze, hipotonia, nudności i wymioty.
- Mogą również pojawić się duszność i biegunka.
- Powikłania kliniczne spowodowane bakteryjnym zanieczyszczeniem składnika krwi są poważne, często prowadzą do wystąpienia wstrząsu septycznego, niewydolności nerek i zgonu chorego.
- Śmiertelność jest wysoka i zależy od rodzaju patogenu, jego ilości i stanu chorego.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA



## PRZYCZYNY

- Zanieczyszczeniu bakteryjnemu ulega najczęściej koncentrat krwinek czerwonych i krwinek płytkowych.
- Opisywano również przypadki zakażenia bakteryjnego osocza lub krioprecypitatu wynikające z błędów popełnianych przy rozmrażaniu.
- Rodzaj bakterii odpowiedzialnych za zanieczyszczenie zależy od składnika krwi i sposobu jego przechowywania.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA



## PRZYCZYNY

- W zakażonym koncentracie krwinek czerwonych mogą znajdować się *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. i *Campylobacter* spp.
- Mają one zdolność do namnażania się w niskich temperaturach i w środowisku dużego stężenia żelaza . Potencjalnie mogą wywołać wstrząs endotoksyczny u biorcy.
- Koncentraty krwinek płytkowych przechowywane są w temperaturze pokojowej i stanowią doskonałe medium dla wzrostu bakterii, zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA



## PRZYCZYNY

- Większość bakterii izolowanych z koncentratu krwinek płytkowych jest częścią prawidłowej flory bakteryjnej skóry, które namnożone mogą wywołać reakcję poprzetoczeniową.
- Większość ciężkich przypadków posocznicy poprzetoczeniowej wywołanych jest przez bakterie Gram-ujemne z rodzajów Salmonella, Escherichia i Serratia
- Najczęściej w koncentracie krwinek płytkowych wykrywane są ziarniaki Gram-dodatnie, Staphylococcus i Streptococcus
- Badania wskazują, że poważna, związana z wysoką śmiertelnością posocznica spowodowana jest głównie przetoczeniem zakażonego koncentratu krwinek czerwonych

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA



## RÓŻNICOWANIE

- Diagnostyka różnicowa posocznicy poprzetoczeniowej obejmuje: reakcje hemolityczne, niehemolityczne reakcje gorączkowe, TRALI oraz posocznicę niezwiązaną z przetoczeniem składników krwi.
- Rozpoznanie ustala się na podstawie posiewu krwi chorego z przetaczanego składnika.
- Dodatni wynik posiewu krwi chorego bez potwierdzenia w postaci izolowania tej samej bakterii z przetaczanego składnika krwi nie wystarcza do zdiagnozowania posocznicy poprzetoczeniowej

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA



## LECZENIE

- W przypadku pojawienia się gwałtownie narastającej gorączki należy przerwać przetaczanie, zabezpieczyć pojemnik wraz z towarzyszącymi drenami oraz **pobrać próbki krwi od chorego w celu wykonania badań mikrobiologicznych.**
- **Próbka krwi do wykonania posiewu powinna zostać pobrana z innej żyły niż ta, do której był przetaczany składnik krwi.**
- Należy podać antybiotyki, początkowo o szerokim spektrum działania, a następnie stosować antybiotykoterapię celowaną.
- W przypadku wstrząsu septycznego powinno się wdrożyć postępowanie przeciwwstrząsowe ze szczególnym uwzględnieniem hemodynamiki krążenia, wydolności oddechowej i czynności nerek.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POSOCZNICA POPRZETOCZENIOWA



## PROFILAKTYKA

- Nie ma pewnych metod pozwalających na skuteczne wykrywanie zanieczyszczeń bakteryjnych składników krwi przed przetoczeniem.
- Stosowane obecnie metody polegają na posiewach, ocenie wzrokowej składnika, precyzyjniejszym badaniu dawcy, wprowadzeniu dokładniejszych procedur dezynfekcji miejsca wkłucia oraz odrzuceniu pierwszych 10–15 ml pobieranej krwi
- Obiecującymi metodami zapobiegającymi zakażeniom bakteryjnym mogą być techniki inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych

# POPRZETOCZENIOWE PRZECIĄŻENIE KRAŻENIA (TACO)



## REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE PRZECIĄŻENIE KRĄŻENIA



- Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (Transfusion Associated Circulatory Overload, TACO) jest trzecią co do częstości przyczyną zgonu po przetoczeniu, a jednocześnie możliwą do uniknięcia reakcją poprzetoczeniową.
- Do grupy ryzyka przeciążenia należą chorzy z istniejącą chorobą serca, nerek, chorzy po 60. roku życia i małe dzieci, szczególnie niemowlęta
- TACO może objawiać się ciężką niewydolnością krążenia w czasie przetaczania lub w krótkim czasie po jego zakończeniu.
- Chorzy skarżą się na duszność i możliwość oddychania tylko w pozycji pionowej.
- Innymi objawami jest sinica, tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, przepełnienie żył szyjnych oraz obrzęk płuc.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE PRZECIĄŻENIE KRĄŻENIA



## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

- Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia należy różnicować z niewydolnością krążenia niezwiązaną z przetoczeniem, TRALI i anafilaksją.
- Cechami różnicującymi z TRALI jest przede wszystkim wzrost ciśnienia tętniczego krwi, przepełnienie żył szyjnych oraz prawidłowe lub niskie ciśnienie płucne.
- Anafilaksję z kolei różnicuje brak obrzęku płuc w badaniu przedmiotowym i radiologicznym oraz występowanie rumienia skóry lub osutki.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPRZETOCZENIOWE PRZECIĄŻENIE KRĄŻENIA



## LECZENIE

- Jeżeli objawy sugerują poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia, należy przerwać przetaczanie, podać do oddychania tlen i leki diuretyczne.
- Chorego trzeba ułożyć w pozycji siedzącej, a w przypadku braku poprawy wdrożyć wentylację mechaniczną.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWE PRZECIĄŻENIE KRĄŻENIA



## PROFILAKTYKA

- U chorych z grup ryzyka składniki krwi powinny być przetaczane wolno.
- Szybkie przetoczenie składnika krwi choremu, który nie krwawi, nie ma uzasadnienia, może natomiast spowodować powikłania.
- Jako ogólną zasadę przyjmuje się, że tempo przetaczania powinno wynosić od 2 do 4 ml/kg mc./godz., rzadziej ok. 1 ml/kg mc./godz. u chorych, u których istnieje ryzyko przeciążenia krążenia
- Można przetaczać małe objętości składników. Można również poprosić Bank Krwi o przygotowanie składnika o zmniejszonej objętości osocza.
- Ponadto ważnym postępowaniem klinicznym jest ocena i weryfikacja bilansu płynów przed przetoczeniem składnika krwi.

# POPRZETOCZENIOWA REAKCJA HIPOTENSYJNA

## REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWA REAKCJA HIPOTENSYJNA



- Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna jest definiowana jako obniżenie ciśnienia krwi pojawiające się w czasie przetoczenia, bez objawów towarzyszących innym reakcjom poprzetoczeniowym.
- Cechami charakterystycznymi reakcji hipotensyjnej są:
  - a. obniżenie tętniczego ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego o 30 mm Hg w porównaniu z wartością przed przetoczeniem;
  - b. hipotensja występująca w ciągu kilku minut po rozpoczęciu przetaczania;
  - c. spadek ciśnienia tętniczego ustępujący po zatrzymaniu przetoczenia.



## REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWA REAKCJA HIPOTENSYJNA

- Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna jest definiowana jako obniżenie ciśnienia krwi pojawiające się w czasie przetoczenia, bez objawów towarzyszących innym reakcjom poprzetoczeniowym.
- Cechami charakterystycznymi reakcji hipotensyjnej są:
  - a. obniżenie tętniczego ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego o 30 mm Hg w porównaniu z wartością przed przetoczeniem;
  - b. hipotensja występująca w ciągu kilku minut po rozpoczęciu przetaczania;
  - c. spadek ciśnienia tętniczego ustępujący po zatrzymaniu przetoczenia.

Reakcja hipotensyjna ulega nasileniu u chorych przyjmujących inhibitory ACE (Angiotensin Converting Enzyme) oraz u chorych, którzy poddawani są zabiegom leczniczej aferezy lub którym przetaczane są składniki krwi poddane filtrowaniu

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWA REAKCJA HIPOTENSYJNA



## PRZYCZYNY

- Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna związana jest z uwalnianiem bradykininy oraz dwu wazoaktywnych kinin, poprzez aktywację czynników kontaktu wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia.
- Główne działanie tych kinin polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych.
- Reakcje hipotensyjne spotykano przy przetaczaniu koncentratu krwinek czerwonych i płytkowych.



# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWA REAKCJA HIPOTENSYJNA



## RÓŻNICOWANIE

- Diagnostyka różnicowa poprzetoczeniowej reakcji hipotensyjnej obejmuje: reakcje hemolityczne, posocznicę poprzetoczeniową, TRALI, reakcje alergiczne, zawał mięśnia sercowego, krwawienia utajone oraz reakcje wazowagalne.
- Rozpoznanie ostateczne ustala się na podstawie obrazu klinicznego, stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego i czasu jego trwania oraz braku innych przyczyn prowadzących do hipotensji.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWA REAKCJA HIPOTENSYJNA



## LECZENIE

- Poprzetoczeniowe reakcje hipotensyjne są trudne do przewidzenia, dlatego też nie ma specyficznego postępowania leczniczego.
- W przypadku pojawienia się reakcji hipotensyjnej należy przerwać przetaczanie, pozostawiając dostęp do żyły, zmienić pozycję chorego i ułożyć go płasko z uniesieniem nóg do góry lub w pozycji Trendelenburga.
- W przypadku ciężkiej hipotensji należy przetaczać płyny lub płyny z dodatkiem środków obkurczających naczynia.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – POPZRZETOCZENIOWA REAKCJA HIPOTENSYJNA



## PROFILAKTYKA

- Chorzy, którym przetaczane są składniki krwi, wymagają obserwacji w czasie przetaczania.
- Wystąpienie poprzetoczeniowej reakcji warunkuje wystąpienie reakcji w czasie kolejnych przetoczeń. Zatem następne przetoczenia powinny odbywać się w wolnym tempie, a chory powinien być ściśle monitorowany.

# BÓL W TRAKCIE PRZETACZANIA

## REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – BÓL W TRAKCIE PRZETACZANIA



- Ból w czasie przetaczania, ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa (Acute Pain Transfusion Reactions, APTRs), definiowany jest jako ból klatki piersiowej, brzucha lub pleców pojawiający się w czasie przetaczania – zwykle 30 minut po jego rozpoczęciu i trwający przez ok. 30 minut po zakończeniu.
- Takiemu bólowi mogą towarzyszyć duszność, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, dreszcze, rumień oraz ból głowy.
- Reakcja ta była obserwowana u chorych z białaczką, nowotworami, przewlekłą niedokrwistością po zabiegach chirurgicznych i u pacjentów z marskością wątroby.
- Występowanie tej reakcji może być związane z aktualnie stosowanymi lekami, np. lekami antyhistaminowymi, beta-blokerami
- Mechanizm powstawania ostrego bólu w czasie przetaczania nie jest znany
- Prawdopodobnie zależy od stosowania filtrów – używanych do usuwania leukocytów ze składników krwi – mogących modyfikować te składniki lub uwalniających substancje będące przyczyną bólu

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – BÓL W TRAKCIE PRZETACZANIA



## RÓŻNICOWANIE

- Ból może być objawem ostrej reakcji hemolitycznej lub jest skutkiem działania leków stosowanych w leczeniu chorych.
- Towarzysząca bólowi duszność może wskazywać na TRALI lub poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia.
- Pojawiający się rumień skóry należy z kolei różnicować z reakcją alergiczną.

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE WCZESNE – BÓL W TRAKCIE PRZETACZANIA



## LECZENIE I PROFILAKTYKA

- Nie ma specyficznego postępowania leczniczego i zapobiegającego, ponieważ nieznanym jest mechanizm powstawania bólu w czasie przetaczania.

**REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE  
PÓŻNE**

**6**



# PRZECIĄŻENIE ŻELAZEM

## REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE PÓŹNE – PRZECIĄŻENIE ŻELAZEM



- Każdy mililitr przetoczonych krwinek czerwonych zawiera ok. 1 mg żelaza.
- Zatem przetoczenie jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych powoduje dostarczenie ok. 250 mg tego pierwiastka.
- Gromadzenie żelaza jest logicznym skutkiem długotrwałego leczenia krwinkami czerwonymi, ponieważ ustrój człowieka nie ma mechanizmów wydalających jego nadmiar
- Objawy zatrucia mogą pojawić się, gdy całkowite obciążenie organizmu żelazem osiąga 400–1000 mg/kg mc.
- Na skutek odkładania się nadmiaru żelaza dochodzi do uszkodzenia głównie wątroby, mięśnia sercowego i trzustki

## REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE PÓŹNE – PRZECIĄŻENIE ŻELAZEM



- Często obserwuje się również zaburzenia endokrynologiczne
- Wystąpieniu tej reakcji niepożądaney zapobiega stosowanie leków chelatujących, wiążących żelazo. Związki te mają wysokie powinowactwo do żelaza i eliminowane są z moczem w postaci związanego kompleksu.
- Większość specjalistów zaleca stosowanie leczenia po przetoczeniu 10 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, gdy stężenie ferrytyny w osoczu wynosi 1000  $\mu\text{g/l}$  oraz u dzieci w wieku 3–5 lat

**PRZENIESIENIE BIOLOGICZNYCH  
CZYNNIKÓW  
CHOROBTWÓRCZYCH PRZEZ  
PRZETOCZENIE**

# REAKCJE NIEIMMUNIZACYJNE PÓŹNE – PRZENIESIENIE BIOLOGICZNYCH CZYNNIKÓW CHOROBOTWÓRCZYCH



- Przypadki przeniesienia biologicznych czynników chorobotwórczych przez przetoczenie składników krwi są bardzo nieliczne, jest to skutkiem wprowadzenia czułych metod badań dawców, ich kwalifikacji oraz wprowadzenia dodatkowych procedur zapobiegających przenoszeniu czynników zakaźnych, takich jak usuwanie leukocytów lub inaktywacja.
- Do najgroźniejszych wirusów, ze względu na ich rozpowszechnienie w świecie, należą HCV, HBV i HIV. Inne wirusy, których przenoszenie przez składniki krwi udowodniono, to: CMV, EBV, HTLV1/2, WNV i B19V, a ostatnio podnosi się również ryzyko przeniesienia wirusa Dengue
- Ryzyko przeniesienia przez przetoczenie niosą również niektóre pierwotniaki (powodujące malarię, chorobę Chagasa, toksoplazmozę, babeszjozę), nicienie powodujące filariozę, bakterie i priony.
- Diagnostyka czynników zakaźnych przenoszonych przez przetoczenie polega na badaniach serologicznych w kierunku obecności przeciwciał, materiału genetycznego patogenu oraz badań mikroskopowych w rozmazach krwi.

**DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ**